

\*Ю.П. Белевцов, \*С.В. Перепада, А.С. Моисеенко, В.И. Жуков, О.В. Зайцева, В.Г. Книгавко

**Клинико-диагностическое значение витаминной недостаточности у больных  
колоректальным раком**

\* Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Реферат

Ключевые слова:

В структуре онкологических заболеваний как в Украине, так и за рубежом, рак толстого кишечника имеет четвертое место у мужчин и третье у женщин [7, 9, 10]. Среди факторов риска возникновения колоректального рака многие авторы в том числе называют нарушение питания, недостаточность содержания витаминов, хронические воспалительные заболевания, дисбиоз желудочно-кишечного тракта и др. [1-3, 8, 11]. Однако следует указать, что влияние этих факторов на возникновение колоректального рака лишь частично находит свое подтверждение в научных исследованиях.

Обращая внимание на алиментарные факторы, способные как повышать, так и снижать риск развития онкопатологии, особое значение в формировании противоопухолевой резистентности придается витаминам. Они способны влиять на окислительно-восстановительные процессы, биоэнергетический гомеостаз, разные звенья дифференцировки, пролиферации и малигнизации нормальной клетки в злокачественную [1]. Витаминная недостаточность может быть сопряжена с развитием молекулярной патологии, нарушением белкового, углеводного, липидного, минерального и нуклеинового обмена, возникновением гемолиза эритроцитов, активацией свободнорадикальных процессов и преобладанием катаболических процессов над анаболическими синтезами [3].

Учитывая вышесказанное, целью работы явилось изучение состояния обмена жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных колоректальным раком (КРР) и их прогностическое значение для диагностики, оптимизации патогенетической терапии и качества дальнейшей жизни.

**Материал и методы исследований**

Изучение содержания витаминов в сыворотке крови больных колоректальным раком проводилось в первые-третьи сутки после госпитализации до утверждения предполагаемого лечения. В качестве исследуемой представлена группа больных КРР n=87 в возрасте от 40 до 73 лет, группу сравнения представляли условно здоровые люди n=21 аналогичного возраста и пола без выявленных серьезных патологических нарушений со стороны внутренних органов, систем и функций организма. Клинический диагноз КРР был установлен на основании клинико-

лабораторных, клинико-инструментальных методов исследования, подтвержденный гистологически в Областном клиническом онкологическом центре г.Харькова. В зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса имело место следующее распределение заболеваний: рак прямой кишки (РПК) установлен у 43 человек, из них I стадия обнаружена у 6 пациентов (4 мужчины, 2 женщины) по наличию полипоза. II, III и IV стадии РПК выявлены у 8; 21 и 8 больных. При раке поперечно-ободочной кишки (РПОК) III и IV стадии опухолевого процесса установлены соответственно у 6 и 8 человек. Больных с I и II стадиями РПОК обнаружено в данных исследованиях не было. Рак слепой кишки (РСлК) установлен у 9 (III стадия) и 7 (IV стадия) пациентов. Рак сигмовидной кишки (РСигК) определен у 8 и 6 человек, соответственно III и IV стадии опухолевого процесса. При раке толстого кишечника с локализацией опухоли в слепой и сигмовидной кишке больных с I и II стадиями заболевания обнаружено не было.

Уровень витамина E ( $\alpha$ -токоферол) определялся в сыворотке крови общепринятым методом по Кибардину, основанному на способности витамина E восстанавливать трехвалентное хлорное железо до двухвалентного, содержание которого исследовалось колориметрически с помощью О-фенентролина [4].

Количество витамина A (ретинол) исследовалось общепринятым спектрофотометрическим методом, сущность которого заключалась в том, что ретинол в растворах способен поглощать лучи света при длине волны  $\lambda=325-328$  нм [7].

Аскорбиновая кислота (витамин C) в плазме крови изучалась методом визуального титрования, при этом использовали окислительно-восстановительную реакцию с 2,6-дихлорфенолиндофенолом натрия (реактивом Тильманса) [4].

Содержание витамина B<sub>1</sub> (тиамина) оценивалось по ТДФ-эффекту [6], витамина B<sub>2</sub> (рибофлавина) – по ФАД-эффекту [4]. Витамин PP (никотинамид, ниацин, никотиновая кислота) и фолиевая кислота (B<sub>9</sub>) исследовались микробиологическими методами [6], витамин B<sub>6</sub> (пиридоксин) – спектрофотометрическим методом [4].

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнялась с использованием методов вариационной статистики и оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента-Фишера.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания жирорастворимых витаминов (A, E) в сыворотке крови больных КРР в зависимости от пола представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание жирорастворимых витаминов (A и E) в сыворотке крови больных КРР в зависимости от пола

Группа	Показатели, пол ( $M \pm m$ )
--------	-------------------------------

наблюдения	Витамин А (мкг/100 мл)		Витамин Е (мкмоль/л)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Больные КРР (n=87)	22,4±6,3*	17,4±8,4*	9,2±4,4*	8,3±2,7*
Условно здоровые (n=21)	70,8±9,2	67,2±7,4	25,6±5,8	21,4±6,3

Примечание: \* – различия с группой «условно здоровые» достоверные,  $p < 0,05$ .

Выявлено уменьшение их уровней как у мужчин, так и женщин, в сравнении с контрольной группой наблюдения. Так, концентрация витамина А была снижена у мужчин в 3,1 раза, у женщин – в 3,9 раза; витамина Е соответственно в 9,2 и 8,3 раза. Различия в концентрациях витаминов А и Е у больных мужчин и женщин были статистически недостоверные ( $p < 0,05$ ).

Исследование содержания этих витаминов в сыворотке крови в зависимости от локализации рака толстого кишечника выявило их уменьшение при всех формах КРР (табл. 2). Концентрации витамина А снижались соответственно в 3,0; 3,4; 2,9 и 4,3 раза при РПК, РПОК, РСЛК и РСигК.

Таблица 2

Содержание жирорастворимых витаминов А и Е в сыворотке крови больных КРР в зависимости от локализации опухолевого процесса

Группа наблюдения (локализация)	Показатели, пол ( $M \pm m$ )	
	Витамин А (мкг/100 мл)	Витамин Е (мкмоль/л)
РПК (n=43)	22,7±3,2*	7,4±3,1*
РПОК (n=14)	20,4±4,7*	8,6±2,9*
РСЛК (n=16)	23,6±6,4*	9,2±4,3*
РСигК (n=14)	16,1±4,5*	10,6±4,8*
Условно здоровые (n=21)	69,4±7,8	23,7±6,5

Примечание: \* – различия с группой «условно здоровые» достоверные,  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что уменьшение показателей содержания данного витамина наблюдалось в большей мере при РСигК, а в меньшей степени – при РПК и РСЛК. Выявлено, что концентрации витамина Е у больных РПК, РПОК, РСЛК и РСигК по сравнению с группой «условно здоровых» меньше соответственно в 3,2; 2,7; 2,6 и 2,2 раза. Но связи между концентрациями витаминов А и Е и локализацией опухоли не установлено ( $p > 0,05$ ).

Анализ содержания как жирорастворимых витаминов А и Е, так и водорастворимых В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, С в сыворотке крови больных КРР в зависимости от степени тяжести заболевания

обнаружил существенную связь между их снижением и стадией развития опухолевого процесса. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3

Витаминный профиль сыворотки крови больных КРР при разных стадиях опухолевого процесса

Показатели	Условно здоровые (n=21)	Стадия развития опухоли (M±m)			
		I (n=6)	II (n=8)	III (n=44)	IV (n=29)
Ретинол сыворотки крови (мкг/100 мл) Витамин А	69,8±7,3	28,4±5,9*	21,6±4,3*	16,8±3,5*	13,1±2,80*
α-токоферол сыворотки крови (мкмоль/л) Витамин Е	23,5±6,6	17,2±4,3*	14,5±3,8*	7,9±2,4*	5,3±1,70*
Аскорбиновая кислота сыворотки крови (мкмоль/л) Витамин С	57,4±4,8	51,6±4,2	34,5±2,7*	21,4±1,8*	12,3±1,60*
Тиамин цельной крови (нмоль/л) Витамин В <sub>1</sub>	45,7±3,6	38,9±4,1	23,5±1,6*	17,2±1,4*	14,5±1,30*
Рибофлавин цельной крови (нмоль/л) Витамин В <sub>2</sub>	36,4±2,8	32,7±3,6	24,8±1,9*	16,2±1,7*	10,6±1,10*
Ниацин цельной крови (мг/л) Витамин РР	4,7±0,60	3,8±0,5	2,6±0,4*	1,7±0,2*	1,2±0,13*
Пиридоксин сыворотки крови (мкг/л) Витамин В <sub>6</sub>	67,2±5,4	59,7±6,3	42,3±3,7*	34,6±2,9*	24,6±3,5*
Фолиевая кислота сыворотки крови (мг/мл) Витамин В <sub>9</sub>	13,4±1,6	8,2±1,2*	5,3±0,8*	3,4±0,6*	2,2±0,2*

Так, установлено, что концентрация ретинола снижалась у больных КРР по сравнению с группой «условно здоровые» на 59,3%; 69,05%; 75,9% и 81,2% соответственно при I, II, III и IV стадиях канцерогенеза. Уровни α-токоферола аналогичны уменьшены на 26,8%; 38,3%; 66,4% и 77,4%. Содержание исследуемых водорастворимых витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub> и С при I стадии канцерогенеза достоверно не отличалось от показателей референтной группы. Обращает на себя

внимание факт снижения при этом концентрации фолиевой кислоты ( $B_9$ ) на 38,8%. У больных с II стадией заболевания показатели уровней аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина, ниацина, пиридоксина, фолиевой кислоты были по сравнению с «условно здоровыми» меньше, соответственно, на 40%; 48,6%; 32,0%; 47,0; 38,0%; 61,8%. При III стадии развития опухолевого процесса – на 62,7%; 62,4%; 55,5%; 63,8%; 48,5%; 74,6%. Наибольшее падение уровней водорастворимых витаминов отмечалось у больных КРР при IV стадии развития канцерогенеза. Так, концентрации аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина, ниацина, пиридоксина и фолиевой кислоты снижались соответственно в 4,6; 3,1; 3,4; 3,9; 2,7 и 6,1 раза в сравнении с группой условно здоровых пациентов.

Результаты исследования свидетельствуют, что у больных КРР развивается полигиповитаминоз (А, Е,  $B_1$ ,  $B_2$ , РР,  $B_6$ ,  $B_9$ , С). Наблюдаемый дефицит жирорастворимых витаминов (А, Е) может быть сопряжен с нарушением процессов пролиферации, дифференцировки быстро обновляемых тканей и делящихся клеток [1]. При этом у больных пациентов следует ожидать дисфункцию активного всасывания из кишечника различных жирорастворимых веществ, нарушение барьерной функции слизистых дыхательной, пищеварительной и мочеполовой системы, ингибирование как неспецифической резистентности организма к инфекциям, так и синтетической и детоксикационной функции печени, что приводит к развитию гипопротеинемии, подавлению синтеза стероидных гормонов и др. [7, 10]. Значительное снижение при КРР концентраций витаминов А и Е свидетельствует о существенном ингибировании антиоксидантной системы [1]. В связи с этим болезнь часто сопровождается мышечной дистрофией, ослаблением иммунологического надзора, снижением стабильности цитоплазматических мембран, увеличением гемолиза эритроцитов и формированием гипохромной анемии, что указывает на участие ретинола и  $\alpha$ -токоферола в механизмах развития рака толстого кишечника. Исследования показывают, что КРР сопровождается снижением антиоксидантной защиты и повышением иммунологической недостаточности, которые способствуют прогрессированию заболевания и ускоряют метастазирование опухолей [9].

Установлено, что опухолевые клетки синтезируют значительное количество коллагеназ, которые принимают участие в разрыхлении межклеточного матрикса и способствуют их метастазированию [2, 3, 8]. Учитывая исключительно важную роль витамина С в синтезе коллагена, а именно – совместно с лизином и пролином в образовании коллагеновых мостиков в соединительной ткани, следует ожидать, что дефицит аскорбиновой кислоты будет не только снижать антиоксидантные свойства организма, но и способствовать прогрессированию данного заболевания и метастазированию опухолей толстого кишечника. Обмен тиамина, рибофлавина, ниацина тесно связан с образованием коферментных форм этих витаминов (ТДФ;  $FMN^+$ ;  $ФАД^+$ ;  $НАД^+$ ;  $НАДФ^+$ ), которые обеспечивают активирующее влияние на окислительно-

восстановительные и биоэнергетические процессы. Значительное снижение содержания данных витаминов у больных КРР указывает, в первую очередь, на ингибирование окислительно-восстановительного потенциала, биоэнергетического гомеостаза, что может быть сопряжено с преобладанием катаболических процессов над анаболическими синтезами и нарушением обмена белков, жиров и углеводов. Этим изменениям во многом может способствовать и дефицит пиридоксина, уровни которого существенно снижались в условиях IV стадии развития канцерогенеза. Из всех исследуемых водорастворимых витаминов в наибольшей мере отмечалось снижение уровней фолиевой кислоты (в 6,1 раза) в сыворотке крови больных КРР. Коферментная форма фолиевой кислоты (тетрагидрофолиевая кислота) участвует в переносе одноуглеродных фрагментов, она необходима для нормального роста организма и кроветворения, играет исключительно важную роль в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот [6]. Известно, что гиповитаминоз фолиевой кислоты трудно вызвать даже без предварительного подавления в кишечнике роста микроорганизмов, которые синтезируют ее в необходимых количествах для удовлетворения потребностей организма в этом витамине. Среди возможных причин такой динамики в крови всех витаминов у больных КРР могут быть: недостаточное поступление с пищевыми нутриентами; усиление их распада в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а также метаболических процессов, связанных с использованием последних при опухолевом росте; нарушение метаболической активности микрофлоры и дисбактериоз кишечника, что нами было обнаружено в предыдущих исследованиях барьерной функции желудочно-кишечного тракта у больных КРР [2]. Изменчивость бактерий ЖКТ обуславливается многочисленными факторами, такими как качество питания, заболевания внутренних органов, влияние физических, химических агентов на организм – антибиотики, ксенобиотики, цитостатики, консерванты, красители, разрыхлители, канцерогены, мутагены и др. Все они способны изменять метаболическую активность, иммунологическую, витаминную и детоксикационную функции микрофлоры, что приводит к снижению канцеролитической активности органов и тканей [2, 8]. При этом параллельно с другими защитными реакциями организма ингибируются фагоцитоз, активность лимфоидной ткани, ретикулярные элементы, плазматические клетки и др. Было доказано, что развитие опухолевого процесса тесно связано с ослаблением канцеролитической активности сыворотки крови, органов и тканей, которая снижается еще до развития опухолей [7]. Нормальная канцеролитическая микрофлора поддерживает иммунные реакции, стимулирует развитие и функционирование лимфоидной ткани, способствует пищеварению нутриентов, продуцирует витамины (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и др.), нейромедиаторы (серотонин, гистамин), некоторые ферменты, имеющие противоопухолевую активность и др. Из этого следует, что нарушение эндэкологии ЖКТ является источником развития воспалительных процессов, индуктором синтеза провоспалительных (пробластомных) цитокинов, которые формируются под влиянием

канцеростимулирующей микрофлоры (протей, стафилококки, кластридии, дрожжевые грибы и др.) [8, 9, 11]. Канцеростимулирующая микрофлора токсически влияет на нормальные ткани и вызывает в них воспалительные и дистрофические процессы. Эти изменения сопровождаются дилатацией капилляров, набуханием эндотелия, геморрагиями, нарушением секреции в клетках железистого аппарата эпителия, диффузной инфильтрации плазматическими клетками и лимфоцитами. На следующем этапе эти изменения дополняются резким набуханием слизистой оболочки, существенной инфильтрацией нейтрофилами, образованием криптальных абсцессов, кист, заполнением слизию и структурно-морфологической перестройкой [10]. Канцеростимулирующая микрофлора вызывает микроструктурные изменения, которые сходны с наблюдаемыми при действии канцерогенов. Учитывая вышесказанное, можно считать, что диагностическим и высокочувствительным показателем нарушения метаболической активности и видового сообщества микробиоценоза ЖКТ является содержание в сыворотке крови фолиевой кислоты, которая сопряжена с развитием рака толстого кишечника. Существенное снижение этого витамина при I стадии канцерогенеза **позволяет раннему выявлению** патологии еще до фазы инвазивного роста и метастазирования опухолевого процесса.